

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
 - TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
 - FADED TEXT
 - ILLEGIBLE TEXT
-
- SKEWED/SLANTED IMAGES
 - COLORED PHOTOS
 - BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
 - GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

Drug for percutaneous absorption - comprises base contg.
polyvinylpyrrolidone and/or polyoxyethylene glycol, diltiazem chloride
and N-acylsarcosine (salt) and/or higher fatty acid (salt)

Patent Assignee: SEKISUI CHEM IND CO LTD (SEKI)

Number of Countries: 001 Number of Patents: 001

Patent Family:

| Patent No | Kind | Date | Applicat No | Kind | Date | Week |
|------------|------|----------|-------------|------|----------|----------|
| JP 7145061 | A | 19950606 | JP 93295529 | A | 19931125 | 199531 B |

Priority Applications (No Type Date): JP 93295529 A 19931125

Patent Details:

Patent No Kind Lan Pg Main IPC Filing Notes

JP 7145061 A 6 A61K-031/55

Abstract (Basic): JP 7145061 A

Drug for percutaneous absorption, comprises: (a) base contg. at least one of polyvinylpyrrolidone and polyoxyethyleneglycol, (b) diltiazem chloride, and (c) at least one agent for improving percutaneous absorption selected from N-acylsarcosine (salt) and 8-18C higher fatty acid (salt).

The drug is applicable for tape, patch, ointment, cream, etc..

USE/ADVANTAGE - Diltiazem chloride is a calcium antagonist, and is therefore useful as vasopressor. The drug provides higher absorption compared with conventional oral preparations of low bioavailability due to strong liver metabolism and provides lower irritation as compared with conventional percutaneous preparations (JP35521/87 and 35521/88) comprising diltiazem chloride in organic solvents or in higher molecule substances.

In an example, polyoxyethyleneglycol (3g), diltiazem chloride (0.6g) and N-lauroylsarcosine sodium salt (0.1g) were uniformly mixed in a mortar for suspension. An example preparation was thus obtd. Permeability of each of the preparations, a comparative 1 contg. no N-lauroylsarcosine and a comparative 2 contg. no N-lauroylsarcosine and 15% agent was measured using fat-free mouse skin. Permeability was found to be higher for the example (ca.6000 microg in 20 hrs.) than the comparative preparations 1 and 2 (ca. 500-1000 microg in 20 hrs.).

Dwg.0/4

Title Terms: DRUG; PERCUTANEOUS; ABSORB; COMPRISE; BASE; CONTAIN; POLYVINYL ; PYRROLIDONE; POLYOXYETHYLENE; GLYCOL; DILTIAZEM; CHLORIDE; N; ACYL; SARCOSINE; SALT; HIGH; FATTY; ACID; SALT

Derwent Class: A96; B02

International Patent Class (Main): A61K-031/55

International Patent Class (Additional): A61K-009/06; A61K-009/70;

A61K-047/12; A61K-047/16; C07D-281/10

File Segment: CPI

6

(19)日本国特許庁 (J P)

(12)公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-145061

(43)公開日 平成7年(1995)6月6日

| (51)Int.Cl. [°] | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|---------|-----|--------|
| A61K 31/55 | ADU | 9454-4C | | |
| | ADR | | | |
| 9/06 | | G | | |
| | | F | | |
| 9/70 | 334 | | | |

審査請求 未請求 請求項の数 1 O L (全 6 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|----------|--------------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平5-295529 | (71)出願人 | 000002174 積水化学工業株式会社 大阪府大阪市北区西天満 2 丁目 4 番 4 号 |
| (22)出願日 | 平成 5 年(1993)11月25日 | (72)発明者 | 伊藤 和志 大阪府三島郡島本町百山 2 - 2 |
| | | (72)発明者 | 黒田 広志 大阪府茨木市見付山 2 - 1 - 6 |
| | | (72)発明者 | 清水 達丈 京都市中京区油小路通御池上ル押油小路町 254 |

(54)【発明の名称】経皮吸収剤

(57)【要約】

【目的】 塩酸ジルチアゼムの経皮吸収性を維持しながら、しかも皮膚刺激性を抑えた経皮吸収剤を提供する。

【構成】 ポリビニルピロリドン及びポリオキシエチレングリコールのうち少なくとも 1 種よりなる基剤、塩酸ジルチアゼム、並びに、N-アシルサルコシン（塩）及び炭素数 8 ～ 18 の高級脂肪酸（塩）からなる群より選択される少なくとも 1 種の経皮吸収促進剤からなる経皮吸収剤。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 ポリビニルピロリドン及びポリオキシエチレングリコールのうち少なくとも 1 種よりなる基剤、塩酸ジルチアゼム、並びに、N-アシルサルコシン

(塩) 及び炭素数 8 ～ 1 8 の高級脂肪酸(塩) からなる群より選択される少なくとも 1 種の経皮吸収促進剤からなることを特徴とする経皮吸収剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【産業上の利用分野】 本発明は、経皮吸収性、貼付性及び低刺激性に優れた、塩酸ジルチアゼムを含有してなる経皮吸収剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】 塩酸ジルチアゼムは、カルシウム拮抗作用に基づく降圧剤として有用であり、体内に投与すると、血管平滑筋細胞へのカルシウムイオンの過剰流入を抑制して血管平滑筋の収縮を妨げ、血管を拡張することにより血圧を低下させる機能を有することが知られている。塩酸ジルチアゼムは、経口剤として多く使用されてきたが、肝臓での薬物代謝が激しいため、生物学的利用率が低く、血中濃度の個人差が大きくなる等の問題点が挙げられていた。

【 0 0 0 3 】 上記問題点を解決するため、塩酸ジルチアゼムの経皮吸収剤化が考えられた。特開昭 6 2 - 3 5 5 2 1 号公報には、塩酸ジルチアゼムの経皮吸収促進法として、界面活性剤、脂肪酸エステル、有機溶媒等の経皮吸収促進剤を基剤中に含有させる技術が開示されている。また、特開昭 6 3 - 3 5 5 2 1 号公報には、塩酸ジルチアゼムを飽和溶解度以上含有させてなる高分子系重合体の種類を特定することにより経皮吸収促進を図る技術が開示されている。

【 0 0 0 4 】 上記技術はいずれも、塩酸ジルチアゼムの吸収促進を図ることを目的とするものであるが、経皮吸収促進が高すぎたときに副作用として同時に起こる皮膚刺激を避けることができず、大きな問題点があった。

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】 上記に鑑み、本発明は、塩酸ジルチアゼムの経皮吸収性を維持しながら、しかも皮膚刺激性を抑えた経皮吸収剤を提供することを目的とする。

【 0 0 0 6 】

【課題を解決するための手段】 本発明の要旨は、経皮吸収剤が、ポリビニルピロリドン及びポリオキシエチレングリコールのうち少なくとも 1 種よりなる基剤、塩酸ジルチアゼム、並びに、N-アシルサルコシン(塩) 及び炭素数 8 ～ 1 8 の高級脂肪酸(塩) からなる群より選択される少なくとも 1 種の経皮吸収促進剤からなるところにある。

【 0 0 0 7 】 本発明の経皮吸収剤としては、薬物として塩酸ジルチアゼムを含有し、この薬物を経皮的に体内

に吸収させるための製剤であればその剤型は特に限定されることはなく、例えば、テープ剤、パッチ剤、パップ剤、軟膏剤、クリーム剤等が挙げられる。上記のうち、テープ剤、パッチ剤、パップ剤は、支持体と粘着剤層とを積層してなる。粘着剤層を形成する粘着剤は、本発明にいう基剤に相当する。上記支持体としては、柔軟であって自己支持性を有し、かつ粘着剤層中の薬物の揮散と移行を防止するものであれば特に限定されるものではなく、例えば、薬物非透過性を有するフィルム、シート、発泡体又は天然若しくは合成の繊維からなる織布若しくは不織布、紙等、及びこれらをラミネートしたもの等が挙げられる。

【 0 0 0 8 】 上記支持体の素材としては、例えば、酢酸セルロース、エチルセルロース、ポリエチレンテレフタレート、酢酸ビニル-塩化ビニル共重合体、ナイロン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、可塑性ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、ポリエステル、ポリ塩化ビニリデン、アルミニウム等が挙げられる。これらの素材のうち、皮膚面に対して追従性を有する素材がより好ましい。上記支持体の表面には、粘着剤層との接着性を高めるために、コロナ処理、プラズマ放電処理、アンカーコート剤塗布処理等を行うこともできる。

【 0 0 0 9 】 上記粘着剤層は、ポリビニルピロリドンからなる。上記ポリビニルピロリドンの添加量は、少なすぎると薬物の皮膚吸収維持を期待することができず、多すぎると粘着剤層の内部凝集力が過度に低下して粘着性を阻害したり剥離時に糊残りを生じるので、粘着剤層 1 0 0 重量部に対して 2 ～ 5 5 重量部の範囲が好ましい。

【 0 0 1 0 】 上記粘着剤層には、必要に応じて、メチルメタクリレート等の架橋剤、グリセリン等の流動性付与剤、その他の架橋助剤、安定剤等が必要に応じて添加されてもよい。

【 0 0 1 1 】 上記粘着剤層の形成には、溶剤塗工法、ホットメルト塗工法、電子線硬化エマルジョン塗工法等の通常用いられる種々の方法を用いることができる。中でも、溶剤塗工法が好ましい。溶剤塗工法で粘着剤層を形成させるには、例えば、粘着剤を適当な溶剤で希釈し、これに薬物と経皮吸収促進剤を加え、必要に応じて添加剤を加えた後均一に混合し、得られた溶液を支持体表面に塗布乾燥する。上記溶液をシリコン樹脂等をコーティングした離形紙上に塗布し乾燥後に支持体と密着させてもよい。

【 0 0 1 2 】 上記粘着剤層の厚みは、薄すぎると必要量の薬物を含有することができず粘着性も不足し、多すぎると支持体付近の粘着剤層に含有される薬物が充分拡散できず製剤中の薬物が有効利用されないで、3 0 ～ 2 0 0 μm が好ましい。パップ剤においては、テープ剤やパッチ剤に比較して粘着性が乏しいので、絆創膏等で皮膚に固定するとよい。この場合には、薬物層に更に、精製水；カオリン、ベントナイト、亜鉛華、二酸化チタン

等の無機充填剤；粘度調整剤、架橋剤、老化防止剤等を含有することができる。

【0013】本発明の経皮吸収製剤の剤型が軟膏剤、クリーム剤等の場合においては、基剤としてポリビニルピロリドン又はポリオキシエチレングリコール（マクロゴール）が使用される。上記基剤には、必要に応じて、精製水；エタノール等のアルコール；グリセリン等の多価アルコール等の水溶性溶解剤；クロタミトン、流動パラフィン、セバシン酸ジエチル等の脂溶性溶解剤；pH調節剤等が添加されてもよい。

【0014】本発明の経皮吸収製剤には、薬物として塩酸ジルチアゼムが使用される。塩酸ジルチアゼムは、カルシウム拮抗作用に基づく降圧剤として既に公知の薬物である。上記薬物の含有量は、薬物の種類、経皮吸収剤の使用目的等により適宜増減することができるが、少なすぎると有効な薬効を確保できず、多すぎると薬物が粘着剤層に析出したり常温での粘着剤層の粘着性が不充分となるので、経皮吸収剤100重量部に対して、0.1～50重量部が好ましい。

【0015】本発明で使用される経皮吸収促進剤は、N-アシルサルコシン（塩）及び炭素数8～18の高級脂肪酸（塩）からなる群より選択される少なくとも1種である。上記N-アシルサルコシンとしては、特に限定されるものではなく、例えば、N-ラウロイルサルコシン、ヤシ油脂肪酸サルコシン、N-ステアロイルサルコシン、オレオイルサルコシン、パルミトイルサルコシン等が挙げられる。

【0016】上記高級脂肪酸としては、炭素数が8～18であれば特に限定されるものではなく、飽和又は不飽和であってもよく、例えば、カプリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ラウリン酸、ステアリン酸、パルミトレイン酸、オレイン酸、バクセン酸、リノール酸、リノレン酸等が挙げられる。上記N-アシルサルコシンの塩又は上記高級脂肪酸の塩としては、特に限定されるものではなく、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩等が挙げられる。

【0017】上記N-アシルサルコシン及び上記高級脂肪酸の塩の含有量は、少なすぎると薬物の経皮吸収促進効果を得ることができず、多すぎると基剤との相溶性が低下し粘着物性を低下させるので、経皮吸収剤（軟膏剤及びクリーム剤では製剤全体に対して、また、テープ剤又はパップ剤では支持体を除いた部分に対して。以下同様。）100重量部に対して、0.1～30重量部含有するのが好ましい。

【0018】

【実施例】以下に実施例及び試験例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。

【0019】実施例1

ポリオキシエチレングリコール（マクロゴール）3gに対し、塩酸ジルチアゼム0.6g、N-ラウロイルサルコシンナトリウム0.1gを乳鉢に入れ、均一に分散混合した。

【0020】実施例2

ポリビニルピロリドン（PVP）180重量部、メチルメタアクリレート（MMA）：メタアクリル酸（MAA）（2：1）共重合体10重量部、エチルアクリレート（EA）：メチルメタアクリレート（MAA）（1：1）共重合体10重量部、グリセリン75重量部のエタノール溶液（固形分濃度：47重量%）を固形分に換算して5.2gに対し、メタノール5.0g、エタノール7.0gと共に、塩酸ジルチアゼム1.60g、N-ラウロイルサルコシンナトリウム1.20gを容器に入れ、ミックスフローターを用いて均一に混合した。その後、混合溶液を離型処理したPET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム上に乾燥後の厚みが60μmの厚さになるように塗布し、60℃のオーブンにて30分間乾燥した。その後粘着剤層上にPETフィルムをラミネートした。

【0021】実施例3

ポリビニルピロリドン（PVP）180重量部、メチルメタアクリレート（MMA）：メタアクリル酸（MAA）（2：1）共重合体10重量部、エチルアクリレート（EA）：メチルメタアクリレート（MAA）（1：1）共重合体10重量部、グリセリン75重量部のエタノール溶液（固形分濃度：47重量%）を固形分に換算して5.2gに対し、メタノール5.0g、エタノール7.0gと共に、塩酸ジルチアゼム1.60g、カプリン酸ナトリウム1.20gを容器に入れ、ミックスフローターを用いて均一に混合した。その後、混合溶液を離型処理したPET（ポリエチレンテレフタレート）フィルム上に乾燥後の厚みが60μmの厚さになるように塗布し、60℃のオーブンにて30分間乾燥した。その後粘着剤層上にPETフィルムをラミネートした。

【0022】比較例1

マクロゴール3gに対し、塩酸ジルチアゼム0.6gを乳鉢に入れ、均一に分散混合した。

比較例2

実施例1でN-ラウロイルサルコシンナトリウムの代わりにN-ラウロイルサルコシン（LS）を用いた以外は全く同様の製剤を製した。

【0023】比較例3

実施例2でN-ラウロイルサルコシンナトリウムを除いて基剤中薬物濃度を15%にした以外は全く同様の製剤を製した。

比較例4

実施例2でN-ラウロイルサルコシンナトリウムの代わりにN-ラウロイルサルコシン（LS）を用いた以外は全く同様の製剤を製した。

【 0 0 2 4 】 比較例 5

シリコン系粘着剤としてシラスコン 3 5 5 (ダウ・コーニング社製) 5 5 部及びテルペン樹脂 4 5 部の T H F (テトラヒドロフラン) 溶液 (固形分濃度: 1 5 %) を固形分に換算して 8 5 g に対し、T H F 1 0 g、塩酸ジルチアゼム 2 2 . 7 g、N-ラウロイルサルコシナトリウム 1 7 g を容器に入れ、ディソルバーを用いて均一に混合した。その後、混合溶液を離型処理した P E T (ポリエチレンテレフタレート) フィルム上に乾燥後の厚みが 6 0 μ m の厚さになるように塗布し、6 0 °C のオープンにて 3 0 分間乾燥した。その後粘着剤層上に P E T フィルムをラミネートした。

【 0 0 2 5 】 試験例 1

実施例 1 の製剤及び、比較例 1、2 の製剤を 3 . 1 4 c m² に製した P E T (ポリエチレンテレフタレート) フィルムに塗布したものを実験に用いた。頸椎脱臼により屠殺したヘアレスマウス (雄、6 週齢) より摘出後、皮下脂肪組織を除去せしめた皮膚を、速やかに薬物皮膚透過試験セル (図 1) にセットした。この装置の上部には先に示した製剤を圧着し、下部のレセプター層において、蒸留水中に N a H₂ P O₄ を 5 × 1 0⁻⁴ モル、N a₂ H P O₄ を 2 × 1 0⁻⁴ モル、N a C l を 1 . 5 × 1 0⁻⁴ モル、ゲンタマイシンを 1 0 p p m 含有させた液を N a O H で p H 7 . 2 に調整した緩衝液をいれ、試験開始後より 3 7 °C に保たれた恒温槽中に装置を設置した。試験開始後、3、1 8、2 4 時間後に下部のレセプター層より槽中の液のうち 1 m l を採取し直後に、同じ組成の液を 1 m l 補充した。これらについて各々のレセプター液層中へのヘアレスマウス皮膚における塩酸ジルチアゼムの透過量を計測した。実験サンプル数は各種 3 個ずつであった。計測結果は図 2 に示した。同一面積の実施例 1 は比較例 1、2 に比べて明らかにその透過量は優って

いる。本発明の製剤が比較例の各製剤に比して、かなり小面積で同一の透過量を示した。

【 0 0 2 6 】 試験例 2

貼付面積が 3 . 1 4 c m² である実施例 2、3 比較例 3、4、5 の製剤を試験例 1 と同様の試験に用いた。H P L C 計測結果を図 3 に示した。実施例 2、3 は比較例 3、4、5 に比べて明らかにその透過量は優っていた。本発明の製剤が比較例の各製剤に比して、かなり小面積で同一の透過量を示した。

10 【 0 0 2 7 】 試験例 3

貼付面積が 3 . 1 4 c m² である実施例 2、3 比較例 3、4、5 の製剤を、前日に除毛した日本白色系雄性家兎 (体重約 3 k g) の腹部に貼付した。投与後経時的に耳静脈より採血し、常法によって得た血漿を高速クロマトグラフィーで分析して血漿中の薬物の濃度を測定した。測定結果を図 4 に示した。実施例 2、3 は比較例 3、4、5 に比べて明らかにその血中濃度は多かった。本発明の製剤が比較例の各製剤に比して、かなり小面積で同一の透過量を示した。

20 【 0 0 2 8 】 試験例 4

馴化飼育中にニュージーランドホワイト雄性兎背部を毛刈りし、貼付面積が 3 . 1 4 c m² である実施例 2、3 比較例 3、4、の製剤を 2 4 時間閉塞貼付した。貼付に際しては、ガーゼで保護、絆創膏により固定しネックリングを装着した。所定時間後テープを剥離し、その刺激性について剥離 3 0 分後及び 2 4 時間後の D r a i z e の判定基準に準じて肉眼判定及び色彩色差測定した。測定結果の平均値を表 1 に示した。実施例 2、3 は比較例 4 に比べて明らかに皮膚に対する刺激性が低かった。

30 【 0 0 2 9 】

【表 1】

| 貼付テープ | 剥離後時間 (h r) | ウサギ皮膚刺激性 試験結果 (P. I. I) |
|-------|----------------|----------------------------|
| 実施例 2 | 0 . 5 | 1 . 4 |
| | 2 4 | 1 . 1 |
| 実施例 3 | 0 . 5 | 1 . 2 |
| | 2 4 | 0 . 7 |
| 比較例 3 | 0 . 5 | 0 . 3 |
| | 2 4 | 0 . 2 |
| 比較例 4 | 0 . 5 | 2 . 7 |
| | 2 4 | 2 . 1 |

【0030】

【発明の効果】本発明によれば、塩酸ジルチアゼムの経皮吸収性を維持しながら、しかも皮膚刺激性を抑えた経皮吸収剤を提供することができる。

【図面の簡単な説明】

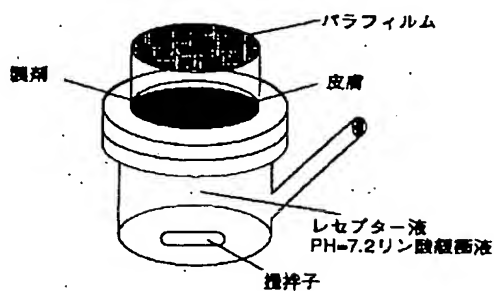
【図 1】試験例 1 で使用した薬物皮膚透過試験セルの斜視図である。

【図 2】試験例 1 の結果を示すグラフである。「実. 1」は実施例 1 を、「比. 1」は比較例 1 を、「比. 2」は比較例 2 をそれぞれ表す。縦軸は、透過量 (μg) を、横軸は時間 (時間) をそれぞれ表す。

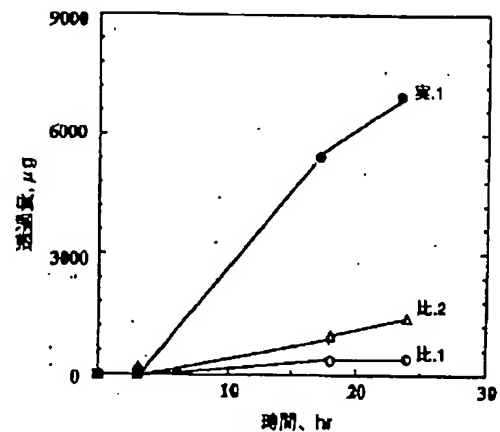
20 【図 3】試験例 2 の結果を示すグラフである。「実. 2」は実施例 2 を、「実. 3」は実施例 3 を、「比. 3」は比較例 3 を、「比. 4」は比較例 4 を、「比. 5」は比較例 5 をそれぞれ表す。縦軸は、透過量 (μg) を、横軸は時間 (時間) をそれぞれ表す。

【図 4】試験例 4 の結果を示すグラフである。「実. 2」は実施例 2 を、「実. 3」は実施例 3 を、「比. 3」は比較例 3 を、「比. 4」は比較例 4 を、「比. 5」は比較例 5 をそれぞれ表す。縦軸は、血漿中濃度 ($\mu g / m l$) を、横軸は時間 (時間) をそれぞれ表す。

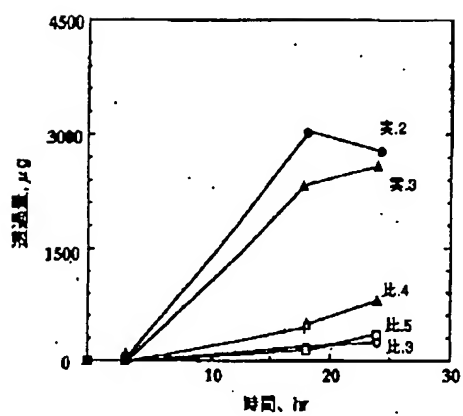
【図 1】



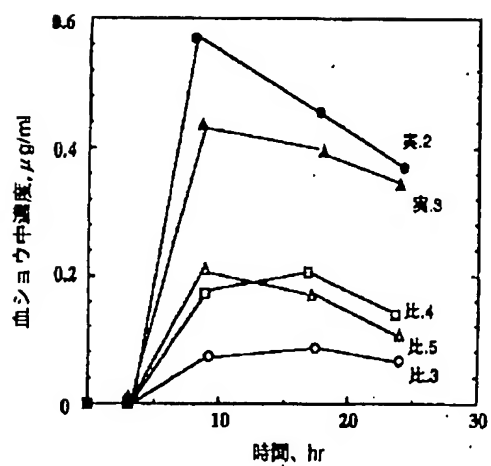
【図 2】



【図 3】



【図 4】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

335

363

364

47/12

E

47/16

E

// C07D281/10

E